

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction.)

**2 507 892**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 82 10634**

(54) Compositions antibronchospastiques contenant un sel de théophylline avec un acide aminé et leur préparation.

(51) Classification Internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>) A 61 K 31/52, 31/195.

(22) Date de dépôt ..... 18 juin 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Italie, 22 juin 1981, n° 48.730 A/81.

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 61 du 24-12-1982.

(71) Déposant : MALESCI SPA ISTITUTO FARMACOBIOLOGICO, société de nationalité italienne,  
résidant en Italie.

(72) Invention de : Mario Brugioni et Mario Giannini.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : André Bouju,  
38, av. de la Grande-Armée, 75017 Paris.

**H 04576**

La présente invention concerne des sels antibronchospastiques, solubles dans l'eau, de la théophylline avec des aminoacides basiques. Plus particulièrement l'invention vise des compositions pharmaceutiques constituées par des sels solubles dans l'eau de la théophylline avec la lysine et l'arginine et leur procédé de préparation.

Il est bien connu de l'état de la technique relatif aux compositions pharmaceutiques bronchodilatatrices que la théophylline (1,3 - diméthylxanthine) est une substance naturelle présentant des propriétés anti-bronchospastiques significatives dues à l'inhibition de la phosphodiesterase et à l'augmentation de l'AMPC intracellulaire.

Cependant, il est également connu que la faible solubilité dans l'eau de la théophylline ne permet pas de préparer des solutions ayant des concentrations thérapeutiques significatives, de sorte que l'utilisation est limitée à des préparations sous forme de capsules, tablettes et suppositoires.

Les procédures utilisées jusqu'à maintenant pour obtenir une solubilité thérapeutiquement acceptable sont basées sur la salification de la théophylline au moyen de bases organiques telles que l'éthylènediamine, la choline, la glucamine, etc... et les produits en résultant sont bien connus et utilisés depuis longtemps dans la pratique thérapeutique.

Toutefois l'expérience a montré que lors de leur utilisation clinique, ces produits ne sont pas dépourvus de réactions toxiques et dans beaucoup de cas ne présentent pas une tolérance acceptable.

De ce fait il existe un besoin croissant de disposer d'une composition à base de théophylline dont la solubilité nécessaire dans l'eau est associée à une toxicité mineure et une tolérance améliorée.

Il apparaît que ce problème peut être résolu avec satisfaction par l'enseignement essentiel de l'invention qui

comprend la suggestion de préparer des sels de la théophylline avec des aminoacides basiques de préférence la lysine ou l'arginine, qui sont pharmaceutiquement acceptables pour obtenir des préparations pharmaceutiques ayant une

5

activité théophyllinique.  
La suggestion d'utiliser la forme lyophilisée est de grande importance pour permettre l'utilisation de la composition selon l'invention en solution aqueuse, en assurant une grande stabilité du constituant actif.

10

Par conséquent l'objet principal de cette invention est de fournir une composition antibronchospastique, soluble dans l'eau constituée par des sels de la théophylline avec des aminoacides basiques.

15

Dans une réalisation préférée, on utilise en tant qu'acide aminé basique, la lysine ou l'arginine.

20

La meilleure utilisation de la composition selon l'invention est permise par les sels de théophylline avec la lysine et de ce fait, il est important d'insister, selon l'invention, sur le problème inhérent au procédé de préparer les sels dans lesquels la théophylline et la lysine sont présents dans le rapport 1/1, contrairement au procédé décrit dans le brevet français 834 526 délivré le 9 Janvier 1961 dans lequel le rapport théophylline/lysine est égal à 2/1 (2 théophylline + 1 lysine).

25

On donne ci-après quelques exemples illustrant l'invention.

#### EXEMPLE 1

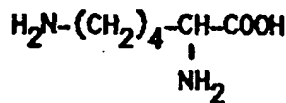
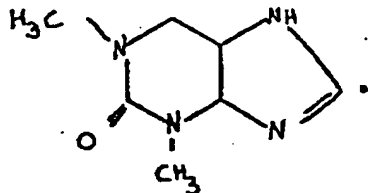
#### Théophyllinate de lysine

Formule brute :  $C_{13} H_{22} N_6 O_4$

30

Formule développée :

35



Poids moléculaire : 326,36

Teneur en N : 25,76 %

Composition : théophylline 55,21 % lysine 44,79 %

Procédé de préparation :

5 180,17 g (1 mole) de théophylline et 219,20 g  
(1,5 mole) de lysine sont mis en solution à chaud dans  
400 ml d'H<sub>2</sub>O.

La solution est concentrée sous vide jusqu'à  
siccité, la température du bain étant maintenue en-dessous  
10 de 50° C.

Le résidu est cristallisé à partir de 4,5 l d'al-  
cool éthylique à 96 %.

Le précipité obtenu par refroidissement sous agi-  
tation, est filtré.

15 On obtient : 260 g de produit (rendement 80 %)

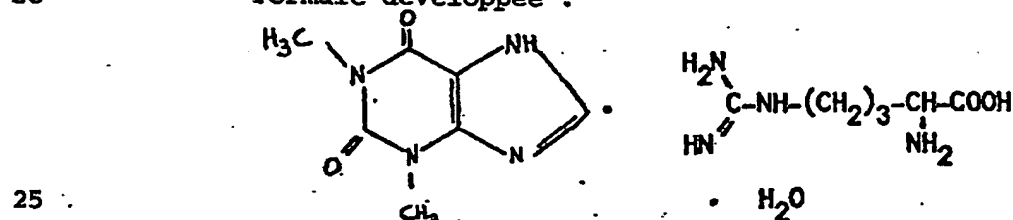
Point de fusion : 195 - 205° C (décomposition)

EXEMPLE 2

Théophyllinate d'arginine

Formule brute : C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O

20 Formule développée :



Poids moléculaire : 372,38

Teneur en N : 30,09 %

Composition : théophylline 48,38 % arginine 46,78 %  
H<sub>2</sub>O 4,84%

30 Procédé de préparation :

180,17 g (1 mole) de théophylline et 174,20 g  
(1 mole) d'arginine sont mis en solution à chaud dans 800 ml  
d'H<sub>2</sub>O.

Le refroidissement de la solution forme un précipi-  
35 té cristallisé (320 g) ayant un point de fusion de 200-205° C

(décomposition). Rendement 86 %.

L'identification et la pureté des sels peuvent être déterminés par les méthodes analytiques suivantes :

- a) détermination de l'azote selon la méthode de Dumas.
- 5 b) titration de l'azote de l'amine par la méthode potentiométrique en milieu anhydre (solvant : acide acétique glacial) au moyen de  $\text{HClO}_4$  0,1 N dans l'acide acétique glacial.
- c) titration par spectrophotométrie UV dans  $\text{HCl}$  0,1 N.

10 L'activité pharmaceutique a été vérifiée en déterminant tout d'abord :

la  $\text{DL}_{50}$  per os chez la souris

Théophyllinate de lysine : 1,12 m Mole/kg

Théophyllinate d'arginine : 1,75 m Mole/kg

15 L'activité antibronchospastique chez le porc de Guinée réveillé selon la méthode modifiée d'Armitage (Brit. I. Pharmacol. 16, 59, 1961) ; l'activité est exprimée par un indice par rapport à la théophylline qui est affectée d'un indice égal à 1.

20 Théophyllinate de lysine : 1,08

Théophyllinate d'arginine : 0,8

Quelques résultats d'essais effectués sur des animaux et des humains en utilisant les compositions pharmaceutiques selon l'invention, sont donnés ci-après :

25 Le théophyllinate de lysine a été administré per os pendant 3 mois à des rats males et femelles Wistar à des doses de 36 à 145 mg/kg/jour.

La comparaison avec des animaux témoins a mis en évidence une bonne tolérance de celui-ci.

30 D'autre part, la composition pharmaceutique a été testée cliniquement chez trois groupes de patients d'âges pédiatriques compris entre 8 mois et 13 ans, souffrant d'affections asthmatiques.

Ont été déterminés :

35 - le fonctionnement respiratoire,

5

- les valeurs hématologiques et hématochimiques,
- les rapports hématiques et seulement dans l'un des groupes la concentration de théophylline dans la salive,
- les effets cardiocirculatoires,
- 5 - la tolérance.

Dans tous les tests la composition selon l'invention a été administrée sous forme de gouttes et de tablettes toutes les 6-8 heures à une dose de 4-6 mg/kg suivant l'âge du patient.

- 10 La composition pharmacologique selon l'invention a toujours permis de dominer la symptomatologie et d'obtenir une amélioration significatives des paramètres de mesures des hématies et de la ventilation.

- 15 La meilleure absorption du constituant actif dans l'administration sous forme de gouttes et de tablettes, peut être déduite de l'étude des niveaux hématiques de la théophylline.

- 20 Par ailleurs, on constate complémentirement une excellente tolérance gastroentérique et une absence de modifications cliniques significatives vis-à-vis des paramètres biohumoraux en considération.

- 25 Les sels conformes à l'invention peuvent être utilisés en tant que compositions pharmaceutiques sous forme de capsules, tablettes, pilules enrobées de sucre, tablettes et capsules à effet retardé, gouttes, sirops, fioles et suppositoires appropriés pour l'administration en thérapeutique humaine.

- 30 Les exemples suivants illustrent quelques préparations préférées obtenues en utilisant les produits selon l'invention.

#### EXEMPLE 3

Théophyllinate de lysine . Tablettes divisibles pour la thérapeutique pédiatrique.

- 35 Chaque tablette divisible renferme :  
théophyllinate de lysine : 182 mg

6

(correspondant à 100 mg de théophylline anhydre)

amidon : 36 mg

carboxyméthylcellulose : 8 mg

talc : 10 mg

5 stéarate de magnésium : 5 mg

Gouttes pour usage pédiatrique

Chaque flacon contenant du théophyllinate de lysine lyophilisé renferme :

théophyllinate de lysine: 725 mg

10 (correspondant à 400 mg de théophylline anhydre)

mannite : 800 mg

Chaque flacon renfermant du solvant contient :

alcool (96 %) : 2 ml

eau purifiée : 8 ml

15 Bien entendu l'invention n'est pas limitée aux exemples que l'on vient de décrire et on peut apporter à ceux-ci de nombreuses modifications sans sortir du cadre de l'invention.

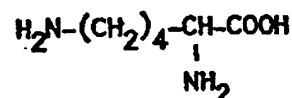
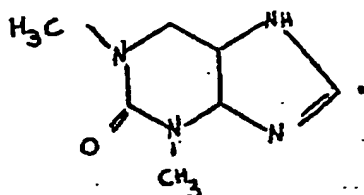
20 Dans la présente description et les revendications le terme "spastique" doit être tenu pour synonyme de "spasmodique".



## REVENDICATIONS

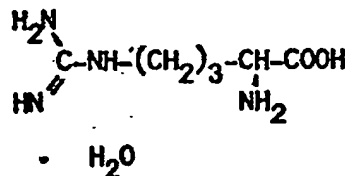
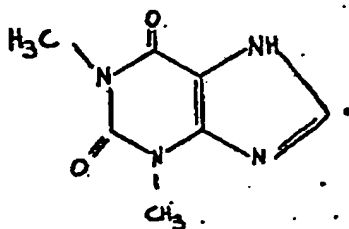
1. Composition antibronchospastique, soluble dans l'eau constituée par un sel de théophylline avec un amino-acide basique.

2. Composition conforme à la revendication 1, caractérisée par la formule suivante :



dans laquelle l'acide aminé basique est la lysine.

3. Composition conforme à la revendication 1, caractérisée par la formule suivante :



dans laquelle l'acide aminé basique est l'arginine.

4. Préparations pharmaceutiques antibronchospastiques renfermant en tant que substance active la composition théophyllinique soluble dans l'eau conforme à la revendication 1.

5. Préparation pharmaceutique antibronchospastique contenant le sel de théophylline avec la lysine selon la revendication 2.

6. Préparation pharmaceutique antibronchospastique contenant le sel de théophylline avec l'arginine selon la revendication 3.

7. Préparations pharmaceutiques antibronchospastiques conformes à l'une quelconque des revendications 4 à 6, adaptées à l'administration par voie orale et parentérale.

8. Préparations pharmaceutiques antibronchospasti-

8

ques conformes à la revendication 7, caractérisées en ce qu'elles sont lyophilisées.

5 9. Procédé pour la préparation de la composition conforme à la revendication 2, caractérisé en ce qu'une solution aqueuse de théophylline et de lysine dans le rapport molaire de 1:1,5 est concentrée jusqu'à siccité et le résidu est cristallisé dans de l'éthanol à 96 %.

10 10. Procédé pour préparer la composition conforme à la revendication 3, caractérisé en ce que le théophyllinate d'arginine est précipité à froid à partir d'une solution aqueuse saturée à chaud de théophylline et d'arginine dans le rapport molaire de 1:1.